

GUSTAVO PHILIPPI DE LOS SANTOS

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DAS METÁSTASES
NOS LINFONODOS REGIONAIS DO ADENOCARCINOMA
COLO-RETAL**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

GUSTAVO PHILIPPI DE LOS SANTOS

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DAS METÁSTASES
NOS LINFONODOS REGIONAIS DO ADENOCARCINOMA
COLO-RETAL**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina, do segundo
semestre de 2004.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago

Professor Orientador: Prof. Dr. Felipe Felício

Professora Co-orientadora: Profa Dra. Daniella Serafin Couto Vieira

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2004

Santos, Gustavo Philippi de los.

Características histológicas das metástases nos linfonodos do adenocarcinoma
colo-retal / Gustavo Philippi de los Santos. – Florianópolis, 2004/2.

40p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa

Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Adenocarcinoma 2. colo-retal 3. Linfonodos 4. Metástases I Título.

**A minha madrinha Dra Helena Kretzer Philippi
pela inspiração na escolha desta carreira.
Aos meus pais sempre amorosos e incansáveis
e a Deus pela nossa existência e seu zelo.**

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Dr. Felipe Felício**, pela alegria, ensinamentos e paciência durante a realização deste trabalho, todos os meus agradecimentos e admiração.

Aos professores **Dra. Daniella Serafin Couto Vieira, Dra Irene Vieira Souza e Dr José Mauro dos Santos**, pela inestimável ajuda neste trabalho.

Ao grupo do **NUPAIVA** (Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação de Vias Aéreas) pelos ensinamentos, não só relativos à asma, mas principalmente, em relação à pesquisa científica.

Aos meus amigos e também colegas de turma **André De Luca dos Santos, Freddy Segatto e Ricardo Ximenes Malinverni** pela amizade, companheirismo e rizadas durante todo o curso de medicina.

Ao **Dr. Luciano Saporiti** por me ajudar no momento em que eu mais precisei de alguém.

A meus pais **Neide Philippi de los Santos e José Luiz Oliveira de los Santos**.

A minha namorada **Grace Broering Berta**, pelo amor e compreensão.

A toda a minha família de los Santos.

SUMÁRIO

RESUMO.	v
SUMMARY.	vi
1. INTRODUÇÃO.	01
2. OBJETIVOS.	04
3. MÉTODOS.	05
4. RESULTADOS.	08
5. DISCUSSÃO.	13
6. CONCLUSÕES.	22
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	23
NORMAS ADOTADAS.	30
APÊNDICE.	31
ANEXO.	33

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer colo-retal possui uma prevalência considerável em nosso meio sendo a quinta causa de óbito por neoplasias em homens e a quarta em mulheres e vem apresentando um aumento progressivo ao longo dos anos.

OBJETIVOS: Este estudo irá descrever o perfil histológico do comprometimento linfonodal, a presença de invasão linfática e invasão vascular nos pacientes com adenocarcinomas colo-retais.

MÉTODOS: Foram analisadas 42 peças anátomo-patológicas de pacientes acometidos por câncer colo-retal submetidos à cirurgia curativa, entre janeiro de 2002 e abril de 2004, no Hospital Universitário e Hospital de Caridade, em Florianópolis, Santa Catarina.

RESULTADOS / CONCLUSÕES: Observou-se uma idade média de 62,8 anos, com o predomínio de homens (3:2), sendo o principal local acometido o retossigmóide com 61%. O principal tipo histológico foi adenocarcinoma moderadamente diferenciado (78%), com predomínio de invasão até subserosa (73,2%). Foram isolados 476 linfonodos, em média 11,6 por paciente, com 79 (16,6%) linfonodos comprometidos por metástase regional. Observou-se um predomínio de pacientes com Dukes C (53,7%), Astler-Coller C1 (51,2%) e TNM estágio III (53,65%). Dos linfonodos comprometidos 48% eram invadidos e 52% destruídos, sendo que em 10 (45,5%) pacientes observou-se somente um tipo de comprometimento, 7 com somente linfonodos destruídos e 3 com somente linfonodos invadidos. Entre os linfonodos comprometidos 62% deles eram micronódulos (≤ 5 mm), sendo destes, 26 (53%) invadidos e 23 (47%) destruídos, comprovando a importância dos micronódulos, porém sem correlação com o grau de comprometimento. Dos 42 pacientes analisados 8 (19%) possuíam comprometimento vascular e comprometimento linfonodal. A invasão linfática foi observada em 4 (21%) dos 19 pacientes sem acometimento linfonodal.

SUMMARY

INTRODUCTION: The cancer colo-rectal has a considerable prevalence in our environment being the fifth cause of neoplasm death in male and the fourth in female, and it has introducing a progressive increase along the years.

PURPOSE: This study will describe the attack lymph-nodes profile and the lymphatic and vascular invasion presence in the patients with colorectal adenocarcinoma.

METHODS: We analyzed 42 histopathology pieces from patients with cancer colorectal submitted to a curative surgery, between January 2002 and April 2004, in the Hospital Universitário and Hospital Caridade, in Florianópolis, Santa Catarina.

RESULTS / CONCLUSIONS: We observed an age average of 62,8 years with men predominance (3:2) being the main attacked location the sigmoide-rectun with 61%. The main histologic grade was adenocarcinoma moderately differentiated (78%) with invasion predominance until subserosa (73,2%). We isolated 476 lymph-nodes on an average 11,6 per patient, with 79 (16,6%) lymph-nodes involved per regional metastases. We observed a predominance of patients with Dukes C (53,7%), Aster-Coller CI (51,2%) e TNM stadium III (53,65%). Among the lymph-nodes pledged 48% were invaded and 52% destroyed and in 10 (45,5%) patients, we observed only an implication kind, 7 with only lymph nodes destroyed and 3 with only lymph-nodes invaded. Among the lymph-nodes invaded 62% were micro-nodes (<5mm), belonging to these, 26 (53%) invaded and 23 (47%) destroyed, proving micro-nodes importance, however without correlation with the implication degree. Among the 42 analyzed patients 8 (19%) owned vascular and lymph-nodal implication. The lymphatic invasion was observed in 4 (21%) of the 19 patients without linfonodal invasion.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colo-retal possui uma prevalência alta em nosso meio sendo a quinta causa de óbito por neoplasias em homens e a quarta em mulheres e vem apresentando um aumento progressivo ao longo dos anos¹. Para o ano de 2003 em Santa Catarina foi estimada uma incidência de 440 novos casos e de 280 óbitos. Já para Florianópolis a incidência foi estimada em 40 novos casos e 20 óbitos, ambos referentes exclusivamente ao câncer colo-retal¹. Estima-se que aos 75 anos de idade 3% da população terão câncer de colon e outros 1 a 2% câncer retal². Cerca de 95% destes são adenocarcinomas, tendo como lesão precursora principal o pólipó adenomatoso (adenoma). O processo de transformação adenoma – carcinoma ocorre em tempo médio de 12 a 15 anos^{3,4,5}.

A incidência do câncer colo-retal aumenta significativamente após a idade de 40 anos, e cerca de 90% dos casos ocorrem em indivíduos acima de 50 anos⁴. É reconhecido que indivíduos com Polipose Familiar Adenomatosa e Câncer Hereditário Não-polipóide (Síndrome de Lynch I e II) apresentam elevado risco de desenvolverem câncer colo-retal. Inúmeros estudos têm mostrado que a existência de um parente de primeiro grau com câncer colo-retal ou com pólipos adenomatosos aumenta o risco para incidência da neoplasia em familiares de primeiro grau.

A etiologia desta neoplasia é extremamente complexa e não devidamente definida, porém é reconhecida a importância das condições genéticas, já comentadas anteriormente, a dos fatores ambientais desencadeadores, tais como dietas ricas em proteínas e gorduras, principalmente de origem animal, alimentos defumados, consumo de tabaco e álcool, presença de doença inflamatória intestinal, entre outros. Os fatores que estão associados a um risco reduzido de formação desta neoplasia são a ingestão de fibras, cálcio, vitaminas A, C, D e E, além do selênio e do alho (Sulfeto de dialil e trissulfeto de metil alil)^{2,3,4}.

Muito tem se evoluído nas formas de diagnóstico precoce e de tratamento, porém para um correto tratamento e prognóstico é necessário um minucioso estadiamento desse tumor. Os parâmetros mais utilizados no prognóstico do adenocarcinoma colo-retal extirpado são fornecidos

pelo estadiamento patológico. O nível de penetração neoplásica na parede (invasão) e o comprometimento ou não dos linfonodos são os principais parâmetros a serem analisados⁶. Pacientes com metástases para linfonodos têm uma sobrevida menor em relação aos que não possuem comprometimento linfonodal^{7,8}. Diversos estudos ampliaram a participação dos linfonodos comprometidos no prognóstico ao estabelecerem que o número de linfonodos acometidos exerce influência na sobrevida. Dentre eles os com poucos linfonodos comprometidos possuem um melhor prognóstico do que os que possuem diversos linfonodos^{7,8,9,10,11}.

Porém pacientes com números semelhantes de linfonodos comprometidos, podem evoluir de maneira diferente. O que nos faz pensar num possível erro no estadiamento patológico, seja pela não detecção de todos os linfonodos presentes nas peças cirúrgicas, pela presença de metástase não observada pelo método anátomo-patológico convencional (micrometástases)^{12,13,14,15}, por um diferente grau de comprometimento dos linfonodos tidos como comprometidos^{7,11} ou ainda pela presença de micronódulos, linfonodos menores ou iguais a meio centímetro ($\leq 0,5\text{cm}$) no seu maior diâmetro, os quais podem não ser identificados na preparação da peça^{16,17,18,19}. Em razão dessa observação muito tem se pesquisado para melhor estadiar o comprometimento linfonodal e com isso diminuir essas diferenças.

Doentes com pequenas áreas de seus linfonodos ocupadas por células neoplásicas⁷⁻¹¹ e portadores de micrometástases^{12,13,14,15} podem apresentar sobrevida diferente à dos que abrigam linfonodos estruturalmente destruídos pela neoplasia.

Para Jass⁷ e Bromberg¹¹, o papel dos linfonodos seria melhor avaliado se, além do local e do número de linfonodos acometidos, fosse também considerado outros parâmetros, tais como a invasão da cápsula e a área do linfonodo ocupada pela neoplasia, variáveis essas pouco lembradas pelos estudiosos.

Sobre a presença de micronódulos diversos trabalhos procuram definir o melhor método para rastreamento dos linfonodos presentes na peça cirúrgica^{17,18,19}, como também o número mínimo de linfonodos necessários para um correto estadiamento do tumor^{20,21,22,23}.

Em relação as micrometástases ou metástases ocultas, sua detecção requer o uso de métodos sensíveis, como a imunohistoquímica e a reação de cadeia polimerase (PCR), os quais podem ser de difícil realização e possuírem custos elevados¹². A presença de micrometástases

tem sido proposto como fator de mau prognóstico para recidiva do tumor em pacientes sem linfonodos comprometidos na análise histológica convencional. Entretanto o significado prognóstico das metástases ocultas ou micrometástases ainda não foi totalmente determinado, visto que alguns estudos demonstram significado prognóstico na sobrevida e tempo livre da doença^{12,13,24}, porém já outros não demonstram significado^{14,15,25}. Devido a todos esses fatores tais métodos para detecção de micrometástases ainda não são utilizados como rotina no nosso meio.

A presença de acometimento linfático pelo tumor, observado no exame anátomo-patológico, em pacientes com linfonodos negativos, vem sendo implicados como fator indicativo de acometimento linfonodal, seja na forma de micrometástases, ou sub-estadiamento do tumor (micronódulos)²⁶.

Outros métodos também são pesquisados na tentativa de melhor estadiar os pacientes portadores de adenocarcinoma colo-retal, entre eles encontramos a análise das margens tumorais²⁷, valores pré-operatórios do Antígeno cárcino-embrionário (CEA)²⁸ e a presença de células tumorais no sangue periférico²⁹ ou lavado peritoneal³⁰, porém todos com resultados não significativos.

No presente estudo iremos determinar o perfil histológico do acometimento linfonodal dos pacientes com adenocarcinoma operados no Hospital Universitário e Hospital de Caridade para então analisar e discutir nossos resultados com base na literatura atual.

A análise de sobrevida em 5 e 10 anos e tempo livre de doença será realizada em trabalhos futuros utilizando os dados analisados por este trabalho.

2 OBJETIVOS

1. Determinar o perfil histológico do comprometimento linfonodal nos adenocarcinomas colo-retais de pacientes operados como intuito curativo no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e Hospital de Caridade de Florianópolis (HC) no ano de 2002, 2003 e primeiro trimestre de 2004.
2. Verificar a presença de invasão linfática pelo adenocarcinoma nos pacientes com linfonodos negativos e a presença de invasão vascular em todos os pacientes estudados.

3 MÉTODO

O estudo realizado neste trabalho é do tipo observacional, prospectivo e analítico-descritivo.

Foram analisados 42 peças anátomo-patológicas de pacientes acometidos por neoplasias colo-retais, submetidos à cirurgia curativa, no período de janeiro de 2002 a abril de 2004, nos serviços de cirurgia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e Hospital de Caridade de Florianópolis, Santa Catarina. Não foram incluídos no trabalho pacientes sabidamente portadores de metástases à distância (estádio IV).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por dois cirurgiões experientes, seguindo-se uma padronização cirúrgica em que os tumores eram retirados juntamente com toda a gordura peri-cólica e mesentério com o mínimo de manipulação até a ligadura arterial e venosa, sendo a ligadura arterial realizada na origem do vaso.

Durante as cirurgias as peças cirúrgicas extirpadas foram dissecadas separando e marcando com fio cirúrgico e gaze as estruturas peri-mesentéricas (local da raiz da artéria mesentérica) para que o patologista pudesse informar na presença de linfonodos comprometidos a região (peri-mesentérica ou peri-colônica) da qual os linfonodos foram isolados, para melhor classificação do acometimento linfonodal.

Em relação aos linfonodos, foi confeccionado um protocolo de pesquisa, juntamente com as patologistas responsáveis, na qual a análise e a descrição do anatomo-patológico contesse, além do protocolo padrão recomendado pela Sociedade Brasileira de Patologia³¹, os detalhes a serem estudados por este trabalho, como a descrição dos tamanhos dos linfonodos acometidos e o nível de comprometimento, total ou parcial, entre outros (Apêndice 1).

O estudo anátomo-patológico foi realizado por duas patologistas, cada uma responsável por um hospital, as quais participaram na feitura do protocolo de pesquisa. Após a inspeção macroscópica da peça cirúrgica fixada em formol a 10%, os linfonodos eram dissecados da gordura mesentérica a partir do pedículo vascular marcado com gaze. Todos os cortes das peças e

dos linfonodos foram submetidos a técnicas de histologia, em processador de tecidos (Lupe ou OMA), posteriormente sendo cortadas em micrótomo com 3 ou 4 micras de espessura e então coradas com hematoxilina e eosina³², sendo as lâminas interpretadas sob objetivas de pequeno (40 x), médio (100 x) e grande aumento (400 x) em microscópico óptico.

A partir dos laudos anatomo-patológicos foi realizada a revisão do exame microscópico para o completo preenchimento do protocolo e correção de possíveis erros de transcrição, por ambas as patologistas.

Os pacientes com linfonodos comprometidos foram divididos em três grupos: 1 a 3, 4 a 8 e 9 ou mais linfonodos comprometidos.

Linfonodos em que o seu maior diâmetro fosse menor ou igual a 0,5 cm foram considerados como micronódulos.

Foram considerados linfonodos parcialmente comprometidos ou invadidos quando se constatou a presença de metástase linfonodal, porém com preservação da estrutura habitual e sem atingir a cápsula do linfonodo.

Já os linfonodos totalmente comprometidos ou destruídos foram assim classificados quando apresentavam comprometimento estrutural (substituição total) ou na presença de comprometimento capsular.

Nos pacientes com ausência de acometimento linfonodal foi solicitado a descrição da presença ou não de invasão “aparente” dos vasos linfáticos locais, sendo a invasão linfática considerada como o acometimento do vaso linfático no local do tumor primário (intra e/ou peritumoral), não sendo solicitado esse acometimento nos pacientes com linfonodos comprometidos por obviamente já o possuírem.

A descrição do comprometimento vascular foi solicitada em todos os laudos, sendo a invasão vascular considerada como o acometimento da luz do vaso sanguíneo pelo tumor primário.

Os pacientes foram avaliados segundo aspectos de idade; sexo; local do acometimento; grau de diferenciação celular; margens cirúrgicas; nível da invasão histológica; invasão linfática; invasão vascular; número total de linfonodos encontrados; número total de linfonodos acometidos; número de linfonodos acometidos parcialmente (invadidos); número de linfonodos

acometidos totalmente (destruídos); número de micronódulos ($\leq 5\text{mm}$); classificação segundo Dukes, Astler-Coller e TNM (ver classificações completas no anexo 1).

Todos os dados foram analisados individualmente e entre si para correlação dos mesmos com a literatura, e para futura análise da sobrevida real de acordo com os novos parâmetros analisados por este trabalho.

O processamento dos dados e análise estatística se deu através do programa SPSS 10.0.

Essa pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sendo aprovado pelo parecer de número 102/2004.

4 RESULTADOS

Dos pacientes estudados, um deles foi retirado da análise por ter sido estadiado como tumor “in situ”(Tis) o que impossibilita a presença de metástase linfonodal e invasão linfática ou vascular.

A distribuição quanto ao sexo foi de 24 (58,5%) homens e de 17 (41,5) mulheres, dando uma relação de 1,4:1.

A média de idade dos 41 pacientes foi de 62,8 anos (28 - 89), sendo que para os homens foi de 63 anos (28 - 89) e para as mulheres de 62,4 anos (31 - 86). A divisão de acordo com a faixa etária pode ser observada na figura 1.

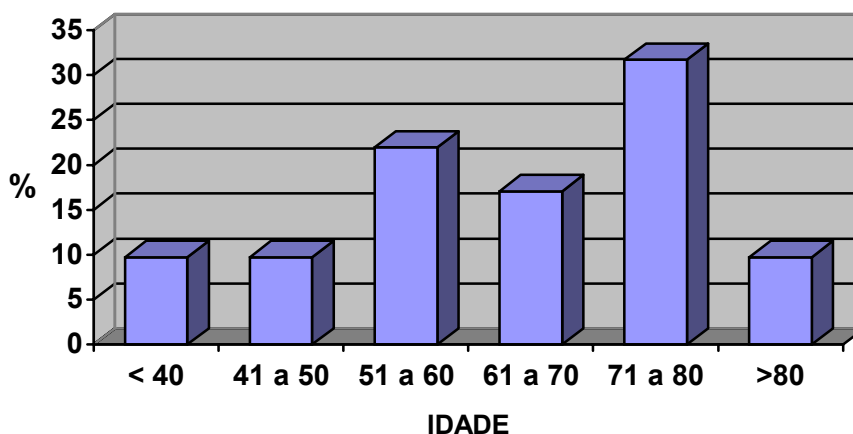


Figura 1 – Acometimento de acordo com a faixa etária, em porcentagem.

Foram observados 4 (9,8%) pacientes com menos de 40 anos.

Quanto ao grau de diferenciação celular dos tumores, 32 (78%) eram adenocarcinoma moderadamente diferenciados, 5 (12,2%) bem diferenciados e 4 (9,8%) pouco diferenciados.

Sobre o grau de invasão histológica, 30 (73,2%) pacientes apresentavam invasão até subserosa, 5 (12,2%) até muscular própria, 4 (9,8%) invasão de outros órgãos ou estruturas e 2 (4,9%) até submucosa.

A distribuição segmentar dos tumores primários está representada na tabela 1, sendo que em 61% dos casos o tumor estava localizado no retossigmóide.

TABELA 1. Distribuição segmentar dos tumores primários.

LOCAL	FREQÜÊNCIA	(%)
Colon Ascend. e Ceco	11	26,8
Colon Transverso	1	2,4
Colon Descendente	4	9,8
Sigmóide	12	29,3
Reto	13	31,7
TOTAL	41	100

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

Dos 41 pacientes estudados todos tiveram os protocolos de pesquisa completamente preenchidos, sendo que todos apresentaram margens cirúrgicas livres de neoplasia.

Dentre eles, 22 possuíam comprometimento de um ou mais linfonodos e 19 não apresentaram comprometimento linfonodal metastático.

Apenas um paciente apresentou comprometimento linfonodal peri-mesentérico, sendo ele o único paciente classificado como N3.

Um total de 476 linfonodos foi estudado com uma média de 11,6 (0 – 35, com mediana de 11 linfonodos) linfonodos por paciente. Entre os pacientes com linfonodos comprometidos por metástases a média de linfonodos estudados foi de 14,3, e entre os sem comprometimento linfonodal foi de 8,47 ($p = 0,05$).

Relacionando o número de linfonodos analisados e o grau de invasão histológica temos:

TABELA 2. Relação entre o número de linfonodos analisados e o grau de invasão histológica.

CLASSIFICAÇÃO	MÉDIA DE LINFONODOS
T1-T2	6,57
T3-T4	12,64
TODOS	11,6

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

Dos 476 linfonodos ressecados, 83,4% (397) estavam livres de comprometimento neoplásico e 16,6% (79) apresentavam comprometimento metastático. Dos pacientes com linfonodos comprometidos a média de comprometimento foi de 3,59 (1 - 11). Dentre eles 12 (55%) apresentavam de 1 a 3 linfonodos comprometidos, 8 (36,4%) possuíam 4 a 8 linfonodos comprometidos e 2 (9,1%) possuíam 9 ou + (Figura 2).

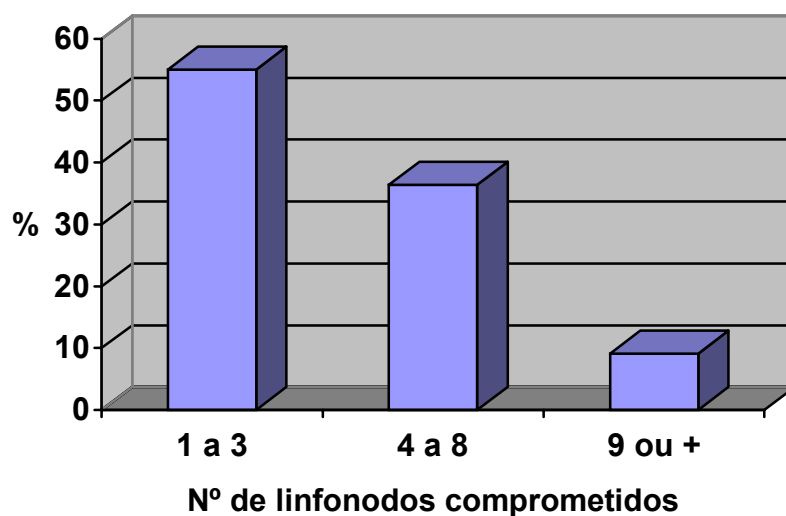


Figura 2 – Número de linfonodos comprometidos por paciente em porcentagem.

Ainda entre os 79 (16,6%) linfonodos comprometidos, eram invadidos 38 (48%) e destruídos 41 (52%). Apenas três (13,7%) pacientes apresentaram somente linfonodos invadidos e 7 (31,8%) somente linfonodos destruídos, os outros 12 (54,5%) pacientes possuíam tanto linfonodos invadidos como destruídos.

Dentre os linfonodos comprometidos (79) foram observados a presença de 49 (62%) micronódulos metastáticos (≤ 5 mm), sendo 26 (53%) invadidos e 23 (47%) destruídos. Dos 30 (38%) macronódulos metastáticos, 12 (40%) eram invadidos e 18 (60%) destruídos.

A distribuição dos pacientes conforme os estadiamentos de Dukes, Astler-coller e TNM são demonstrados nas tabelas 3, 4 e 5, respectivamente.

TABELA 3. Distribuição dos pacientes conforme classificação de Dukes.

CLASSIFICAÇÃO	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
A	6	14,6
B	13	31,7
C	22	53,7
TOTAL	41	100

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

TABELA 4. Distribuição dos pacientes conforme classificação de Astler-coller.

CLASSIFICAÇÃO	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
A	2	4,9
B1	4	9,8
B2	13	31,7
C1	21	51,2
C2	1	2,4
TOTAL	41	100

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

TABELA 5. Distribuição dos pacientes conforme estadiamento TNM.

CLASSIFICAÇÃO	NÚMERO DE CASOS	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
Estádio I (N0)	5	12,2
Estádio II (N0)	14	34,15
Estádio III (N1 ou N2)	22	53,65
TOTAL	41	100

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

Dos 19 pacientes sem comprometimento linfonodal apenas 4 (21%) apresentaram comprometimento linfático e nenhum deles apresentou comprometimento vascular. Já entre os 22 pacientes com linfonodos comprometidos e, conseqüentemente, com comprometimento angiolinfático, 8 (36,4%) possuíam comprometimento vascular (Ver tabela 6)

TABELA 6. Distribuição dos pacientes conforme comprometimento linfático e vascular.

		INVASÃO LINFÁTICA		INVASÃO VASCULAR	
		SIM	NÃO	SIM	NÃO
LINFONODOS	SIM	22	-	8	14
COMPROMETIDOS	NÃO	4	15	0	19
TOTAL		26	15	8	33

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina.

5 DISCUSSÃO

A presença de margem cirúrgica livre observada em todos os pacientes estudados e a ausência de metástase à distância detectado no estadiamento pré-operatório são de fundamental importância na classificação da cirurgia como do tipo curativa, pois a presença de margens comprometidas nos informa que parte do tumor ainda permaneceu no paciente sendo necessário uma nova cirurgia para se retirar o restante do tumor, já a presença de metástases à distância diagnosticado no pré-operatório desqualifica a cirurgia como curativa^{2,3,4,5,6}.

A distribuição quanto ao sexo foi similar a da literatura, predominando o sexo masculino com uma relação próxima à 3:2³³.

Com relação à idade, a média encontrada nesse trabalho (62,8 anos) também foi similar à literatura observando-se um considerável aumento na incidência após a sexta década de vida^{2,3,4,31}, não havendo diferença significativa entre os sexos. O número de acometimentos em pacientes com idade menor do que 40 anos foi de 9,75%, superior ao observado na literatura (3,1%³⁴ e 5,4%³⁵), porém foi semelhante ao observado em pesquisa anteriormente realizada nos mesmos hospitais e pelo mesmo serviço³⁶.

A maior incidência do acometimento tumoral no retossigmóide, já relatado por diversos autores, foi confirmado pelo presente estudo, em que se observou uma prevalência de 61%, seguida pelo colon ascendente, o qual estava presente em 26,8% dos pacientes.

Observou-se uma predominância do grau de diferenciação celular do tipo moderadamente diferenciado (78%), tipo esse já classicamente estabelecido como o principal no adenocarcinoma colo-retal (60 a 70%)³⁷.

Na invasão histológica observou-se um predomínio significativo do T3 (invasão até a serosa - 73,2%), grau esse de invasão mais adiantado e de pior prognóstico. A principal razão de encontrarmos, ao diagnóstico, tumores mais avançados é a características dos tumores colo-retais em darem sintomas mais tardios e lentamente progressivos^{2,3,4}.

Nessa amostra observou-se uma distribuição similar entre os pacientes com linfonodos acometidos por metástase (53,7%) e pelos sem acometimento linfonodal (46,3%), esse resultado será interessante quando futuramente se comparar à sobrevida dessas duas classes de pacientes, pois a torna mais fidedigna.

Entre os pacientes analisados por este trabalho, em um deles (2,4%) não foi encontrado linfonodos na peça cirúrgica para análise histológica, porcentagem essa também verificada em outros trabalhos^{7,34}. Essa ausência de linfonodos estudados está relacionado a um mau prognóstico, o qual será detalhado posteriormente.

Diversos estudos vêm sendo publicados na tentativa de estabelecer um número mínimo de linfonodos que devem ser analisados em cada paciente para que se reduza ao máximo a possibilidade de sub-estadiamento, ou seja, paciente em que foram isolados, e conseqüentemente analisados, apenas alguns linfonodos, a probabilidade de não se ter isolado todos os linfonodos que drenam o tumor e assim deixar um possível linfonodo acometido sem ser estudado é significativo^{20,21,22,23}. O risco de se sub-estadiar é consideravelmente maior nos pacientes classificados com Dukes B (N0), pois a simples presença de um linfonodo comprometido irá modificar o estadiamento e, consideravelmente, o prognóstico. O número mínimo de linfonodos a serem analisados varia conforme o trabalho. A UICC (União Internacional contra o Câncer), que é um órgão internacional que procura normatizar as condutas oncológicas por todo o Mundo, estabeleceu um número mínimo de 12 linfonodos³⁸, porém a mesma não especificou como chegou a esse número. LEIBL²² em seu trabalho também obteve 12 como o número mínimo de linfonodos e ser estudados, porém outros trabalhos chegaram a números diferentes (Tabela 7).

TABELA 7. Número mínimo de linfonodos a serem analisados segundo autor.

Autor (ano de publicação)	Local (País)	Universo (nº)	Número de Linfonodos
LEIBL et al ²² (2003)	Áustria	568	12
CAPLIN et al ²¹ (1998)	Suiça	377	7
MICHIELS et al ³⁹ (1994)	França	746	6
GOLDSTEIN et al ²⁰ (1995)	EUA	750	17
CIANCHI et al ²³ (2002)	Itália	140	9
MAUREL et al ⁴⁰ (1998)	França	654	9

Essa grande variação entre as pesquisas faz com que o valor final ainda não tenha sido estabelecido. No presente estudo obtivemos um valor médio de 11,6 linfonodos por paciente, valor este similar e na maior parte superior aos diversos estudos apresentados. Porém os trabalhos são unânimes em afirmar que uma procura ativa e minuciosa por linfonodos na peça cirúrgica como também a análise de todos os linfonodos isolados são de fundamental importância para o correto estadiamento tumoral.

Correlacionando a média de linfonodos analisados por pacientes e a presença ou não de comprometimento linfonodal obtiveram-se valores diferentes e estatisticamente significativos ($p=0,05$). Estima-se que a maior média observada nos pacientes com linfonodos positivos (14,3) em relação aos com linfonodos negativos (8,47) deve-se principalmente a uma hiperplasia linfonodal reacional induzida pelo tumor já localmente infiltrado²². A mesma relação é observada quando comparado o número linfonodos analisados e a invasão histológica local (T1-T2: 6,57 e T3-T4: 12,64).

Entre os pacientes que apresentaram apenas um linfonodo comprometido ($n=6$) a média de linfonodos avaliados foi de 14,8 (11 - 23) o que nos faz considerar que se um número menor de linfonodos tivesse sido analisada nesses pacientes provavelmente alguns desses poderiam ter sido sub-estadiados, o que pode ter ocorrido em alguns dos pacientes estudados. Observou-se que em 6 (31,6%) pacientes com linfonodos negativos o número de linfonodos analisados foi menor ou igual a 6, valor este em que todos os trabalhos analisados classificam como de risco para sub-estadiamento. Ao se considerar como 12 o valor mínimo de linfonodos a serem analisados, a quantidade de pacientes com risco de sub-estadiamento sobe para 14 (73,7%) dos 19 sem acometimento linfonodal (Figura 2).

No futuro quando se for analisar a sobrevida dos pacientes, estes grupos serão analisados separadamente para ver se a sobrevida será semelhante aos dos pacientes com linfonodos negativo ou semelhante a dos pacientes com 1 a 3 linfonodos comprometidos (N1). Como também poderemos chegar ao nosso número mínimo de linfonodos a serem analisados, e assim compará-lo ao dos trabalhos relacionados anteriormente.

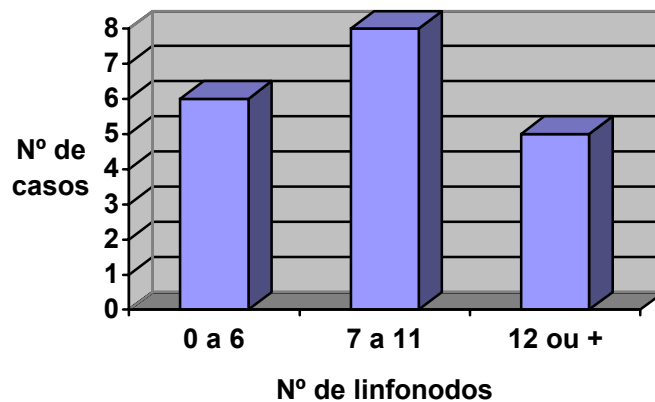


Figura 2 –Número total de linfonodos analisados nos pacientes com linfonodos negativos.

Os pacientes com comprometimento linfonodal foram divididos entre “1 a 3”, “4 a 8” e “9 ou +” linfonodos comprometidos em razão da classificação TNM e por ser este o principal ponto de corte na diferença entre as sobrevidas dos pacientes com poucos e diversos linfonodos comprometidos por metástase regional. No presente trabalho obtivemos 12 (55%) pacientes com “1 a 3” linfonodos comprometidos, 8 (36,4%) pacientes com “4 a 8” linfonodos comprometidos e 2 (9,1%) pacientes com 9 ou +.

Em relação ao grau de acometimento linfonodal, Jass¹¹ e Bromberg⁷ afirmam que o papel prognóstico dos linfonodos seria melhor avaliado se, além do local e do número de linfonodos acometidos, fosse também considerado outros parâmetros tais como a invasão da cápsula e a área do linfonodo acometida pela neoplasia. Bromberg⁷ classificou os linfonodos em dois tipos: invadidos e destruídos. Invadidos, ou parcialmente comprometidos, seriam os linfonodos com comprometimento metastático, porém preservando a estrutura básica do linfonodo e nunca atingindo a cápsula do linfonodo. Destruídos, ou totalmente comprometidos, seriam os linfonodos com comprometimento estrutural (substituição total ou quase total) ou com comprometimento capsular. Esses dois estudos encontraram diferenças significativas na maior sobrevidas dos pacientes com linfonodos invadidos em relação os com linfonodos destruídos.

No presente estudo classificamos os linfonodos acometidos de acordo com o proposto por Bromberg⁷ para podermos no futuro tirar nossas próprias conclusões sobre a importância de se descrever o grau do comprometimento linfonodal ou não, visto que atualmente em nosso serviço só dispomos do número de linfonodos comprometidos, sem qualquer outra informação individual dos mesmos, seja referente ao grau de comprometimento ou do seu tamanho. Para que esta descrição mais detalhada entre como rotina no laudo histopatológico é necessária uma comprovação da importância desses dados.

Como já descrito, a prevalência desses dois graus de comprometimento foram semelhantes, 48% invadidos e 52% destruídos, sendo que 10 (45%) pacientes apresentavam somente um tipo de comprometimento linfonodal. Sete apresentaram somente linfonodos destruídos e 3 somente linfonodos invadidos e nesses últimos pacientes, segundo Jass¹¹ e Bromberg⁷, espera-se uma sobrevida semelhante as dos sem comprometimento linfonodal. A maior duvida será em relação aos pacientes que apresentaram linfonodos invadidos e linfonodos destruídos concomitantemente. No futuro ao se analisar as sobrevidas, as mesmas deverão se feitas individualmente e após, possíveis semelhanças entre eles deverão ser identificadas.

A importância dos micronódulos (linfonodos $\leq 0,5$ cm) é enfatizado em diversos estudos os quais referem que 61 a 77% dos linfonodos acometidos possuem um diâmetro de até 0,5 cm e que os mesmos, em razão do seu tamanho, são mais difíceis de serem isolados do tecido adiposo peri-tumoral facilitando o sub-estadiamento^{16,17,18,19}. Alguns também afirmam que entre os linfonodos com diâmetro $\leq 0,5$ cm a maioria deles estão completamente acometidos, possivelmente em razão do seu tamanho¹⁸. Nesse estudo obtivemos entre os linfonodos comprometidos (79) a presença de 49 (62%) de micronódulos, dos quais 53% eram invadidos e 47% destruídos.

O número percentual de micronódulos, 62%, é semelhante à literatura, e esses resultados reforçam a importância da procura ativa e minuciosa, na peça cirúrgica, atrás de linfonodos e a análise de todos os linfonodos isolados não importando o tamanho dos mesmos, visto que em nosso trabalho 3 linfonodos comprometidos apresentavam apenas 1mm de diâmetro. No entanto, a distribuição entre linfonodos invadidos e destruídos foi similar, diferentemente ao relatado na literatura^{17,18}. Sendo assim, o tamanho do linfonodo não pode ser relacionado ao nível de comprometimento do mesmo, devendo ser analisado individualmente.

Wong⁴¹ é categórico em afirmar que o volume total da metástase linfonodal não influi separadamente no prognóstico do Adenocarcinoma colo-retal, ao contrário do número de linfonodos comprometidos que esse sim influi na sobrevida dos pacientes. O mesmo embasa seus resultados na característica, já mencionada nesse trabalho, do adenocarcinoma colo-retal em apresentar metástases em micronódulos, dado esse comprovado por esse trabalho.

Diversos estudos demonstram a importância da invasão linfática na predição de comprometimento linfonodal^{26,27,42,43}. Tais autores referem que pacientes N0 (sem comprometimento linfonodal) e com presença de invasão linfática possuem sobrevida semelhante as dos pacientes N1 (1 a 3 linf. comprometidos). Referem que a invasão linfática em pacientes N0 possivelmente está implicada no sub-estadiamento desses pacientes, provavelmente pelo não isolamento de todos os linfonodos da peça cirúrgica, como discutido anteriormente. No nosso estudo foi observada a presença de invasão linfática em 4 pacientes com linfonodos negativos, nos quais esperamos sobrevida semelhante as dos pacientes N1.

Outro tipo de invasão bastante estudada é a invasão vascular, a qual é geralmente venosa pela presença de uma parede vascular mais fina do que as das artérias. A invasão vascular vem sendo implicada como o principal fator adicional no prognóstico do adenocarcinoma colo-retal. Diversas pesquisas a incluem como fator de mau prognóstico em todos os níveis de comprometimento linfonodal^{44,45,46,47,48,49}. No presente estudo detectamos a presença de invasão vascular em 8 (19,5%) dos 41 pacientes estudados, sendo todos eles com comprometimento linfonodal, e de acordo com os estudos consultados devemos esperar uma menor sobrevida para esses pacientes. Quatro pacientes estudados apresentaram invasão local pelo tumor e também apresentavam invasão vascular, o qual denota um caráter mais agressivo desses tumores.

O maior problema na utilização da invasão linfática e vascular é que ao se realizar diversos cortes no tumor, em até 88% desses irão apresentar comprometimento vascular e/ou comprometimento linfático⁵⁰. O que nos leva a pensar que provavelmente o número de pacientes com invasão linfática e vascular obtido nesse trabalho está sub-estimado, visto que somente alguns cortes são realizados rotineiramente no tumor primário e um único corte no linfonodo, de acordo com o protocolo da Sociedade Brasileira de Patologia³¹.

Além da cirurgia curativa, terapias adjuvantes têm sido propostas na tentativa de se aumentar a sobrevida dos pacientes com câncer colo-retal. A identificação dos pacientes que

provavelmente se beneficiarão com o uso da terapia adjuvante vem de uma acurada investigação do estágio da doença. Atualmente, o único fator discriminante em relação ao benefício da terapia adjuvante é a metástase linfonodal^{51,52}. A quimioterapia tem sido comprovada como capaz de proporcionar um adicional na sobrevida entre 10 e 15% nos pacientes com linfonodos positivos⁵⁰. O alto nível de recorrência tumoral nos pacientes com linfonodos negativos é provavelmente relacionada à presença de metástase no momento da cirurgia dos quais não foram detectadas pela histologia convencional ou métodos de imagens⁵³. Entretanto, adjuvante quimioterapia em pacientes com linfonodos negativos não demonstraram resultados significativos na sobrevida dos mesmos^{51,53}.

A presença de metástase oculta (micrometástases) e invasão linfática ou vascular isoladas têm sido propostas como potenciais fatores de mau prognóstico nos pacientes com linfonodos negativos, sendo então considerado a realização de quimioterapia nestes pacientes⁵⁴. Porém faltam pesquisas que comprovem o benefício da quimioterapia nestes casos.

A detecção das micrometástases requer a utilização de métodos sensíveis e dispendiosos¹². Os dois principais métodos utilizados são a imunohistoquímica e o PCR, cada um com características específicas¹². Entretanto, o significado prognóstico das micrometástases ainda não foi totalmente determinado, pois diversos estudos demonstram significado prognóstico^{12,13,24}, já outros não demonstram significado prognóstico^{15,25} e ainda outros falharam na tentativa de encontrar alguma relação com a sobrevida¹⁴. A crítica a essas técnicas é que as mesmas podem estar detectando células tumorais inviáveis presentes nos linfonodos. Com esses resultados conflitantes novas pesquisas, maiores e com maior controle, estão sendo realizadas e novas técnicas desenvolvidas para futuramente termos o verdadeiro valor das micrometástases na sobrevida do câncer colo-retal.

Com a falta de comprovação científica das micrometástases, por necessitar de técnicas de difícil realização e por serem monetariamente dispendiosas, a pesquisa de micrometástases ainda não é realizada de rotina no nosso meio e conseqüentemente não foi analisada neste trabalho.

Os pacientes foram classificados de acordo com as classificações de Duckes, Astler-Coller e TNM, sendo observado uma maior prevalência de estádios mais avançados em ambas as classificações (C, C1 e III). Porém, diversos autores demonstram-se insatisfeitos com ambas as

classificações^{55,56}. Os mesmos procuram confeccionar novas classificações, porém a maioria delas ou são confusas ou necessitam de procedimentos dispendiosos.

Stemberg⁵⁵, baseado em uma pesquisa realizada nos EUA e em Israel com 594 pacientes portadores de adenocarcinoma colo-retal sem metástases à distância e ainda baseado em outros estudos que afirmam a importância do acometimento vascular peri-tumoral, chegaram a uma nova classificação, intitulada como “Nova Classificação”, em que os mesmos afirmam ser superior às de Duckes, Astler-Coller e TNM na predição do prognóstico individual, tanto na sobrevida como no tempo livre de doença.

A descrição da “Nova Classificação” e a distribuição dos pacientes em relação a esta classificação podem ser vistas nas tabela 8 e 9, respectivamente.

TABELA 8. “Nova Classificação” proposta por Stemberg⁵⁵.

VARIÁVEL		PONTUAÇÃO
Invasão Vascular		1-Sim 2-Não
Invasão Histológica		1-Muscular/Muscular-própria 2-Sub-serosa/serosa
Metástase Linfonodal		1-Sim 2-Não
Pontuação Total	Grupo	Prognóstico
0	1	Excelente
1	2	Intermediário-Bom
2	3	Intermediário-Ruin
3	4	Ruin

Fonte: Stemberg A, Sibirsky O, Cohen D, Blumenson LE, Petrelli NJ. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. Cancer 1999 Sep;86(5):782-92.

TABELA 9. Distribuição dos pacientes conforme a “Nova Classificação” .

GRUPO PROGNÓSTICO	Nº PACIENTES	%	SOBREVIDA SEGUNDO AUTOR* (%)	
			5 ANOS	10 ANOS
1	4	9,8	97,6	94,0
2	14	34,1	86,6	80,0
3	15	36,6	68,6	60,1
4	8	19,5	48,4	43,6

FONTE: Hospital Universitário e Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina. *Stember *et al*⁵⁵.

Contudo, os resultados demonstrados por Stemberg⁵⁵ necessitam de futuras comprovações para que a proposta “Nova Classificação” seja utilizada pela comunidade científica. A principal crítica a essa classificação se refere à não distinção do número de linfonodos comprometidos, somente levando em conta a presença ou não de comprometimento.

Toda essa preocupação em se aprimorar cada vez mais o estadiamento tumoral e linfonodal dos pacientes portadores de adenocarcinoma colo-retal está no anseio de se aumentar à sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes. Constantes pesquisas devem ser realizadas para que possamos cada vez mais proporcionar aos nossos pacientes melhores tratamentos e condutas, e assim auxiliá-los nesse importante momento de suas vidas.

6 CONCLUSÕES

1. Dos 42 pacientes estudados 19 (46,3%) não possuíam comprometimento linfonodal e 22 (53,7) possuíam comprometimento linfonodal, desses últimos 12 (55%) possuíam de 1 a 3 linfonodos comprometidos, 8 (36,4%) possuíam de 4 a 8 linfonodos comprometidos e 2 (9,1%) com 9 ou mais linfonodos comprometidos.
2. Foram isolados 476 linfonodos, em média 11,6 por paciente, com 79 (16,6%) linfonodos comprometidos por metástase regional.
3. Dos linfonodos comprometidos 48% eram invadidos e 52% destruídos, sendo que em 10 (45,5%) pacientes observou-se somente um tipo de comprometimento, 7 com somente linfonodos destruídos e 3 com somente linfonodos invadidos.
4. Entre os linfonodos comprometidos 62% deles eram micronódulos (≤ 5 mm), sendo destes, 26 (53%) invadidos e 23 (47%) destruídos, comprovando a importância dos micronódulos no câncer colorretal, porém sem demonstrar correlação com o grau de comprometimento.
5. Dos 42 pacientes analisados 8 (19%) possuíam comprometimento vascular e comprometimento linfonodal, não sendo observado comprometimento vascular em pacientes sem comprometimento linfonodal.
6. A invasão linfática foi observada em 4 (21%) dos 19 pacientes sem acometimento linfonodal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas de mortalidade por câncer no Brasil de 1979 a 1999. 2004.
2. Felicio F, Santos JM, Oliveira JCC. Câncer de colon e reto. In: Associação Catarinense de medicina, manual de terapêutica cirúrgica. Florianópolis 1997:337-43.
3. Sabiston DC. Tratado de cirurgia. Ed. Guanabara Coogan 2003 – RJ:1051-1068.
4. Dani R, et al. Gastroenterologia essencial, 2ª edição. Ed. Guanabara Koogan 2001 – RJ:387-396.
5. Goffi FS, et al. Técnica cirúrgica: bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas da cirurgia, 4ª edição. Ed Atheneu 2001- SP:598-661.
6. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 1932;35:323-332.
7. Bromberg SH, Barreto E, Moncau JEC, Goldenberg S. Significado prognóstico das metástases nos linfonodos regionais do adenocarcinoma colo-retal. Acta cirúrgica Brasileira 1997;12:67–73.
8. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. In: International Union Against Cancer (UICC) 6th edn. Wiley-Liss, New York 2002.
9. Gabriel WB, Dukes CE, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. Br J Surg 1935; 23:395-413.

10. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958;12:309-320.
11. Jass JR. Prognostic factors in colorectal cancer. *Curr Top Pathol* 1990;81:295-322.
12. Calaluce R, Miedema BW, Yesus YW. Micrometastasis in colorectal carcinoma: a review. *Jr Surg Oncology* 1998;67:194-202.
13. Merrie AE, Van Rij AM, Dennett ER, Phillips LV, Yun K, McCall JL. Prognostic significance of occult metastasis in colon cancer. *Dis colon rectum*, 2003 feb; 46(2):221-31.
14. Fisher ER, Colangelo L, Wieand S, Fisher B, Wolmark N. Lack of influence of cytokeratin-positive mini micrometastases in "negative node" patients with colorectal cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects protocols R-01 and C-01. *Dis colon rectum* 2003 Aug;46(8):1021-25.
15. Choi HJ, Choi YY, Hong SH. Incidence and prognostic implications of isolated tumor cells in lymph nodes from patients with Dukes B colorectal carcinoma. *Dis colon rectum* 2002 Jun;45(6):750-6.
16. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Manual dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detections of lymph node metastases smaller than 5 mm. *Cancer* 1996; 77:607-12.
17. Herrera L, Villareal JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. *Dis Colon Rectum* 1992;35:783-88.
18. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, et al. Metastasis in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg* 1987;122:1253-56.

19. Hida J, Mori N, Kubo R, et al. Metástases from carcinoma of the colon and the rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Sur* 1994;178:223-8.
20. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resections specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Anatomic Pathology Jor* 1996 Aug;106(2):209-16.
21. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998 Aug; 83(4): 666-72.
22. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003;443:133-38.
23. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World Jor Surg* 2002;26:384-89.
24. Adell G, Boeryd B, Franlund B, Sjodahl R, Hakansson L. Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes B colorectal carcinoma. *Eur Jor Surg* 1996;162:637-42.
25. Broll R, Schauer V, Schimmelpenning H, et al. Prognostic relevance of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1456-71.

26. Meyer W, Awad-Allah A, Steinhäuser BB, Jurowich C, Kaiser A, Gebhardt C. Prognostic importance of isolated peritumoral lymphangiosis carcinomatosa in lymph node negative colorectal carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:124-31.
27. Cianchi F, Messerini L, Palomba A, Boddi V, Perigli G, Pucciani F, et al. Character of the invasive margin in colorectal cancer, does it improve prognostic information of Dukes staging? *Dis Colon Rectum* 1997 Oct;40(10):1170-6.
28. Marchena J, Acosta MA, Anguiano FG, Simpson H, Cruz F. Use of the preoperative levels of CEA in patients with colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 2003;50:1017-20.
29. Bessa X, Pinol V, Castellví-Bel S, Piazuelo E, Lacy AM, Elizalde JJ, et al. Prognostic value of postoperative detection of blood circulating tumor cells in patients with colorectal cancer operated on for cure. *Ann Surg* 2003;237(3):368-75.
30. Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(1):33-7.
31. Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. In: Manual de padronização de laudos histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia, 2ª ed. Rio de Janeiro –RJ: Reichmann & Affonso editores, 1999: 83-8.
32. Michalany J. Técnicas histológicas em anatomia patológica. São Paulo: EPU, 1980: 277p.
33. Schwartz SI, et al. Principios de cirurgia. São Paulo: McGraw-Hill, 1996:468-526.
34. Isbister WH, Fraser J. Large bowel cancer in young: a national survival study. *Dis Colon Rectum* 1990;33(5):363-6.

35. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg* 1994;60(8):607-12.
36. Kilian S, Santos JM. Câncer colorretal em pacientes jovens. Trabalho de conclusão de curso de graduação em medicina. Florianópolis, UFSC. 1997:30p.
37. Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology, 3ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999 (vol 2): 1413-68.
38. Sobin LH, Greene FL. TNM Classification of malignant tumors. In: International Union Against Cancer (UICC) 2002, 6ª ed. Wiley-Liss, New York.
39. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes. *Gastroenterolol Clin Biol* 1994;18:456-61.
40. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-86.
41. Wong JH, Steinemann S, Tom P, Morita S, Tauchi-Nishi P. Volume of lymphatic metastases does not independently influence prognosis in colorectal cancer. *Jor Clin Oncol* 2002 Mar;20(6):1506-11.
42. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:593-599.

43. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chapell R, Block GE. Verification of a new clinico-pathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 217:11-18.
44. Khankhanian N, Mavligit GM, Russell WO, Schimek M. Prognostic significance of vascular invasion in colorectal cancer of Dukes B class. *Cancer* 1977;39:1195-1200.
45. Krasma MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari GB. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma: incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61:1018-1023.
46. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988;6:119-127.
47. Minsky BD, Mies C. The clinical significance of vascular invasion in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989;32:791-803.
48. Konishi F. Clinico-pathological study of venous invasion in colorectal carcinoma. *Jpn J Gastroenterol* 1983;80:1599-1609.
49. Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y, Kanazawa M, Sato H, Abe R. Venous invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. *Jpn J Surg* 1995;25:950-3.
50. Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T, Kakegawa T. Carcinomatous lymphatic permeation. Prognostic significance in patients with rectal carcinoma: a long term prospective study. *Cancer* 1995;75:4-10.

51. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Eng J Med* 1990;322:352-8.
52. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:35-41.
53. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
54. Finlay I, McArdle C. The identification of patients at high risk following curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982;69:583-4.
55. Stemberg A, Sibirsky O, Cohen D, Blumenson LE, Petrelli NJ. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999 Sep;86(5):782-92.
56. Micev M, Cosic-Micev M, Krivokapic Z, Markovic V, Popovic M. New prognostic parameters and categories of colorectal carcinoma, correlation with standards. *Acta chir Iugosl* 1998;45(2 suppl):61-8.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi elaborado com base na Normatização para os Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, 3ª edição, de acordo com a Resolução nº.001/2001 aprovada em reunião do Colegiado de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.

APÊNDICE

1. PROTOCOLO:

IDENTIFICAÇÃO

Paciente nº: _____. Prontuário: _____. HU() HC().

Nome: _____.

Data Nascimento: ____/____/____. Idade (Momento da cirurgia): _____.

Cidade onde mora: _____. Telefone: _____.

Sexo: Masc () Fem ().

RESULTADO DO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

Data Cirurgia: ____/____/____. Cirurgia realizada: _____.

Local do Acometimento: _____.

Diagnóstico Histológico: _____.

Margens: Livres() Comprometidas() – Quais: _____.

Invasão local: In situ()

Submucosa()

Muscular-própria()

Subserosa()

Invasão local ().

Linfonodos: Total: _____.

Livres: _____.

Comprometidos: _____. () Invasidos. Tamanhos: _____.

() Destruídos. Tamanhos: _____.

Invasão Linfática: Presente() Ausente().

Invasão Vascular : Presente() Ausente().

Classificação: Dukes: _____.

Astler e Coller: _____.

TNM: _____.

ANEXO

1. Estágio do câncer colorretal pela classificação TNM, Dukes e Astler-Coller:

	T	N	M	DUKES	A-C
Estágio 0					
- Carcinoma <i>in situ</i> .	Tis	N0	M0	A	A
Estágio I					
- Invade Submucosa.	T1	N0	M0	A	A
- Invade Muscular própria.	T2	N0	M0	A	B1
Estádio II					
- Invade serosa.	T3	N0	M0	B	B2
- Invade outros órgãos.	T4				
Estádio III					
- Qualquer T - 1 a 3 linf. comprometidos	Tx	N1	M0	C	C1
- 4 ou + linf. comprometidos	Tx	N2	M0	C	C2
- Linfonodos em troncos vasculares	Tx	N3	M0	C	C2
Estádio IV					
- Metástases à distância	Tx	Nx	M1	C	D